

Ringerweiterungsreaktionen an Aminolactamen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

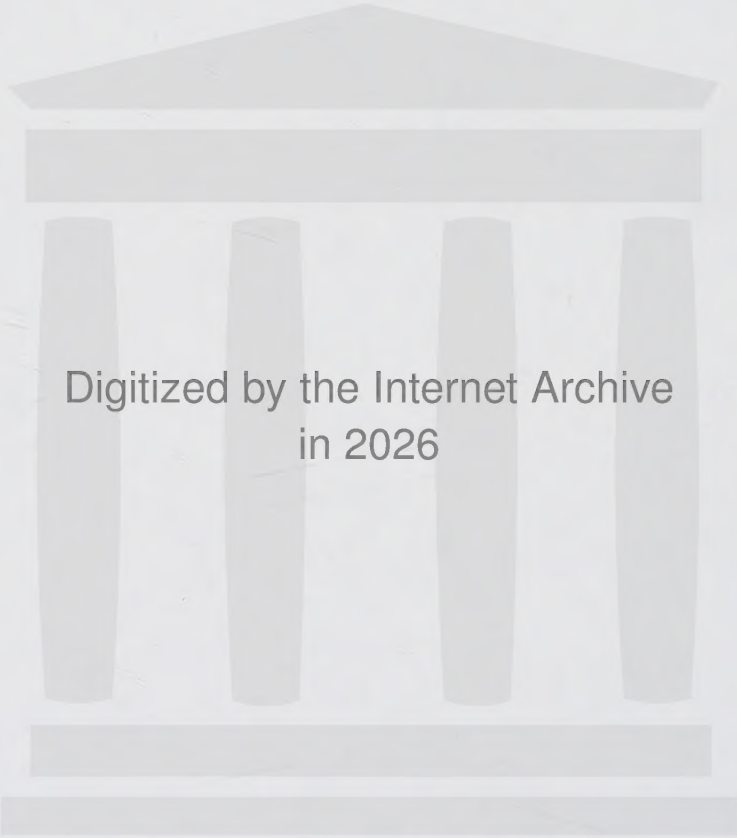
EURIPIDES G. STEPHANOU
aus Athen (Griechenland)

Ausgeführt unter der Leitung der Herren Professoren
Dr. H. Schmid †
Dr. M. Hesse

1980

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507208_0022

Ringerweiterungsreaktionen an Aminolactamen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Philosophischen Doktorwürde
vorgelegt der
Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von

EURIPIDES G. STEPHANOU
aus Athen (Griechenland)

Ausgeführt unter der Leitung der Herren Professoren
Dr. H. Schmidt†
Dr. M. Hesse

Begutachtet von Herrn Prof. Dr. M. Hesse

Zürich 1979



Herrn Prof. Dr. Hans Schmid danke ich für die Unterstützung,
welche er der vorliegenden Arbeit entgegengebracht hat.

Herrn Prof. Dr. Manfred Hesse danke ich herzlich für sein
stetes Interesse und für die Unterstützung, die er mir nach
dem Tod von Prof. Dr. Hans Schmid gewährt hat.

Meinen Eltern

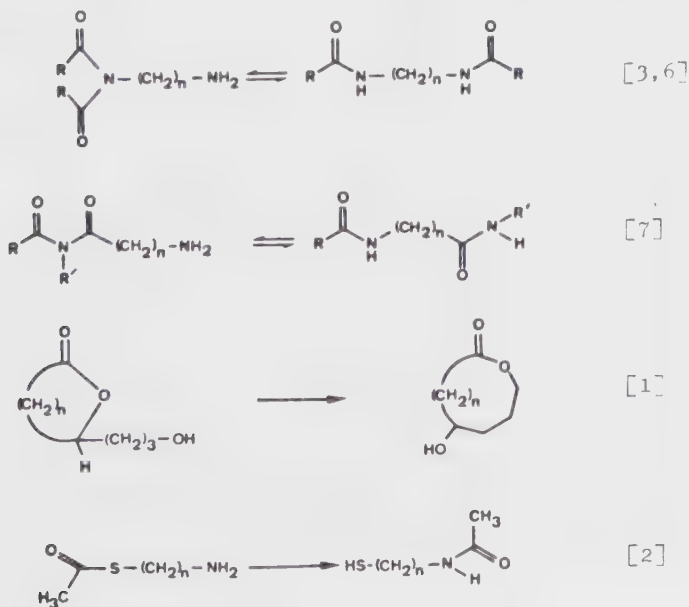
Inhaltsverzeichnis

I. Einführung	3
II. Eigene Arbeiten	10
II.1. Ringerweiterungsreaktionen mit einer 1-Amido-3-aminopropan-Einheit	10
II.2. Ringerweiterungsreaktionen mit einer 1-Amido-2-aminoäthan-Einheit	18
II.3. Indirekte Ringerweiterungsreaktionen	22
II.4. Umamidierungsreaktionen an offenkettigen Amino-sulfonamid-Systemen	25
III. Experimenteller Teil	29
IV. Schlussbemerkungen	48
V. Zusammenfassung	49
VI. Literaturverzeichnis	51

I. EINFUEHRUNG

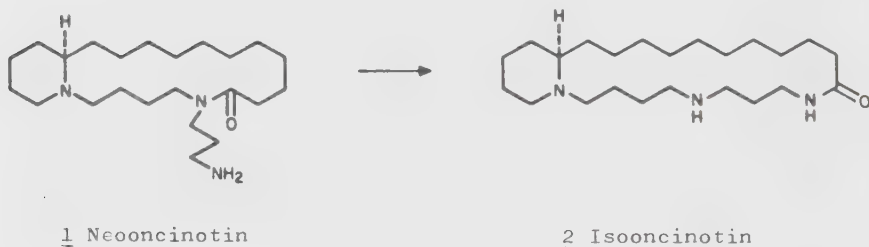
Umamidierungsreaktionen zur Ringerweiterung (oder auch Ringverengung) oder zur Kettenverlängerung wurden früher an Systemen untersucht, die sowohl ein N-substituiertes Amid als auch eine primäre Amino- oder Hydroxyl-Gruppe enthalten, vgl. Schema 1. Auch auf andere Systeme wurde dieses Prinzip der Umfunktionalisierung ausgedehnt: Lactone, die einen 3-Hydroxypropyl-Rest am Lacton-Alkohol-C-Atom tragen, können umlactonisieren [1]. Ebenso kann die Uebertragung einer Acetylgruppe vom Schwefel- auf das Aminstickstoffatom [2] diesem Reaktionstyp zugeordnet werden, vgl. Schema 1. Prinzipiell ähnliche Umfunktionalisierungsreaktionen wurden auch von anderen Autoren untersucht, vgl. [3,4,5]. Diese Reaktionen wurden säure- oder basenkatalysiert ausgeführt.

Schema 1



Wie früher berichtet wurde, liess sich das aus *Oncinotis nitida* BENTH (Familie Apocynaceae, Subfamilie Echitoideae) erhaltene Spermidin-Alkaloid Neooncinotin (1) thermisch und basenkatalysiert in das ebenfalls natürlich vorkommende Isomere Isooncinotin (2) umlagern (Schema 2) [8].

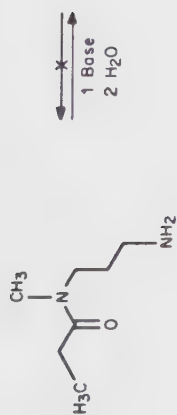
Schema 2



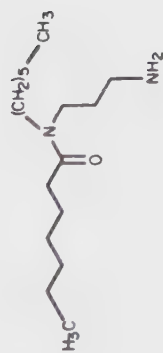
Angeregt durch diese Isomerisierung wurden Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, das allgemeine Reaktionsprinzip dieser Isomerisierungsreaktion näher zu studieren.

In einer ersten Mitteilung [9] wurden Umamidierungsreaktionen an offenkettigen Amino-amiden studiert, vgl. Schema 3. Bei der Behandlung des Amino-amids 3, welches eine primäre Aminogruppe enthält, mit Natriumäthanolat in Toluol entstand als einziges Produkt das isomere N-[3-(Methylamino)propyl]-propionamid (4) (Schema 3). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde aus 4 kein 3 gebildet. Beim längeren Stehen von reinem 3 in Substanz entstand ebenfalls 4. Auch die zu 3 homologe Verbindung 5 liess sich mit Base, verwendet wurde Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Propendiamin (= KAPA-Reagens) in 80proz. Ausbeute zu 6, isomerisieren. Eine mechanistische Erklärung für die Isomerisierung ist in Schema 4 dargestellt (vgl. [11]).

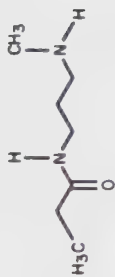
Scheme 3



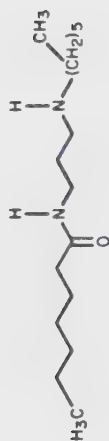
3



5



4



6

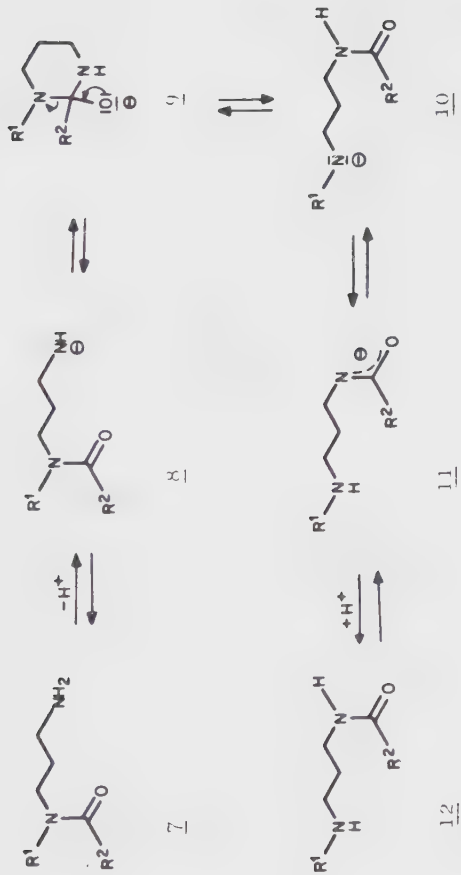
Entfernung eines Protons aus dem Aminoamid 7 führt zum Amin-Amion 8, welches sich via das 6-gliedrige Zwischenprodukt 9 und 10 in das isomere resonanzstabilisierte Amid-Amion 11 umlagert. Die Rückreaktion 11 $\rightarrow$ 8 wird infolge der grösseren Stabilität von 11 gegenüber 8 nicht festgestellt. Die Aufarbeitung in Gegenwart von protischen Lösungsmitteln liefert 12.

Die von Deslongchamps [12] aufgestellte stereoelektronische Theorie über die Spaltung tetraedrischer Zwischenprodukte bei der Hydrolyse von Estern und Amiden lässt sich auch auf das für die Umamidierungsreaktion von 3 und 5 postulierte Zwischenprodukt 9 anwenden (Schema 4), welches zwischen den beiden Stickstoffatomen ein tetraedrisches Kohlenstoffatom besitzt. Die für den Ablauf der Reaktion unter stereoelektronischer Kontrolle relevanten Invertomeren [13] A - D von 9 sind in Schema 5 dargestellt.

Die invertomeren Formen C und D tragen im Gegensatz zu A und B an N(3) einen axialen Alkylsubstituenten, so dass sie wegen der diaxialen Wechselwirkung vernachlässigt werden können. Die beiden am stärksten bevölkerten Invertomeren A und B reagieren nach [12] folgendermassen weiter: Die Orbitale der beiden freien Elektronenpaare an den Stickstoffatomen N(1) und N(3) von A sind axial und parallel angeordnet und stehen zur C(2)-O⁻-Bindung antiperiplanar. Zu den anderen, für eine Ringöffnung in Betracht zu ziehenden Bindungen N(1)-C(2) und N(3)-C(2), steht jeweils nur ein Orbital eines freien Elektronenpaares an O⁻ antiperiplanar, so dass in A die C(2)-O⁻-Bindung am leichtesten zu brechen sein sollte. Wegen der negativen Ladung am O-Atom ist dies aber unwahrscheinlich.

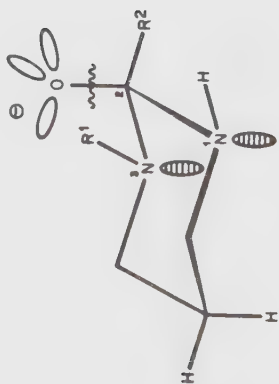
In B stehen nur zur C(2)-N(3)-Bindung zwei Orbitale freier Elektronenpaare antiperiplanar, nämlich das äquatoriale an N(1) und eines an O⁻. Dies sollte zur bevorzugten Ringöffnung an der C(2)-N(3)-Bindung führen. Tatsächlich wurde nach der Aufarbeitung ausschliesslich das Produkt dieser Spaltung, nämlich 12 (Schema 4), isoliert. B dürfte deshalb die reaktive

Scheme 4



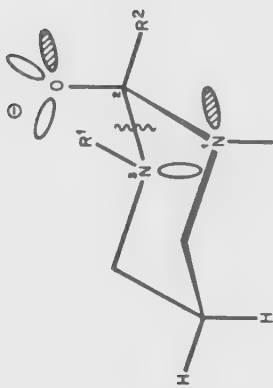
$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Alkyl}$

Scheme 5

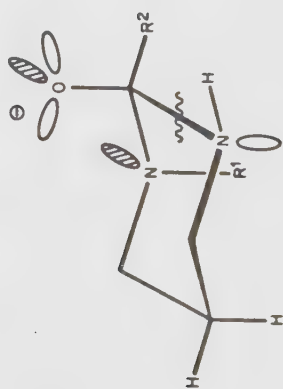


A

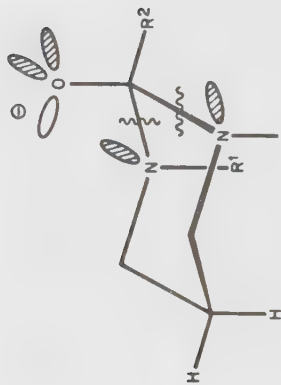
$R_1 = R_2 = \text{Alkyl}$



B



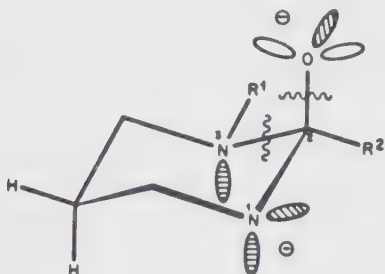
C



D

Species sein.

Es ist denkbar, dass bei Verwendung sehr starker Basen (z.B. der "Superbase" KAPA) nicht die invertomeren Anionen A-D, sondern die beiden ihnen entsprechenden N,O-Dianionen vorliegen. Wiederum kann die Bevölkung des Dianions mit axialem Alkyl-Rest an N(3) als gering angenommen werden. Im am stärksten bevölkerten Dianion E ist aufgrund der stereoelektronischen Kontrolle der Bruch der Bindungen C(2)-O⁻ und C(2)-N(3) in Betracht zu ziehen, wobei die Ringöffnung wiederum ausschliesslich durch die Spaltung der letzteren erfolgen dürfte.



1,4

Nach diesen Untersuchungen an offenkettigen Amino-amiden interessierte die Frage, welches Verhalten Aminolactame unter den gleichen Umamidierungsbedingungen zeigen.

Entsprechend der Grösse des Lactamringes im Ausgangsmaterial lassen sich die Reaktionen mit normalen, mittleren und grossen Lactamringen unterscheiden [14].

Ueber Umamidierungsreaktionen an Aminolactamen mit grossen Ringen wurde in mehreren Arbeiten kürzlich berichtet [14, 15, 16 und darin zitierte Lit.].

In der vorliegenden Abhandlung werden die Umamidierungsreaktionen von Aminolactamen normaler und mittlerer Ringgrösse beschrieben.

II. EIGENE ARBEITEN

Alle Umamidierungsreaktionen an diesen Aminolactam-Systemen wurden basenkatalysiert ausgeführt. In allen untersuchten Fällen dieser Art wird ein 6- oder 5-gliedriges Zwischenprodukt gebildet, welches bedingt, dass die beiden Stickstoffatome (Amid, Amin) durch drei bzw. zwei Methylengruppen getrennt sind.

Ferner wurden noch Untersuchungen ähnlicher Art an Aminosulfonamid-Systemen durchgeführt.

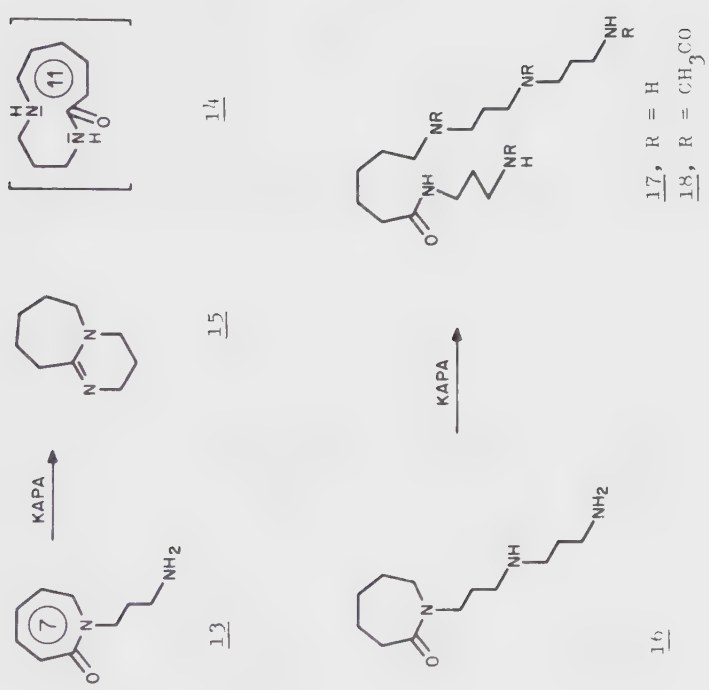
II.1. Ringerweiterungsreaktionen mit einer 1-Amido-3-amino-propan-Einheit ¹⁾

Als Beispiel für das Verhalten eines Lactams mit normaler Ringgrösse wurde das 7-gliedrige N-(3-Aminopropyl)- ϵ -caprolactam (13) mit Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Propandiamin (= KAPA-Reagens [10]) umgesetzt (Schema 6). Anstelle des zu erwartenden 11-gliedrigen Azalactams 14 entstand jedoch in kleiner Menge das bicyclische Wasserabspaltungsprodukt 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (= DBU [172; 15]) neben viel Edukt.

In der Annahme, dass das 11-gliedrige Produkt 14 infolge transanularer Wechselwirkung unter den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen instabil ist, wurde das gegenüber 13 um eine zusätzliche Diaminopropyl-Einheit erweiterte 16 der Umamidierung unterworfen. Anstelle des möglichen 15-gliedrigen Ringes, der eine 11-gliedrige Zwischenstufe durchlaufen muss (vgl. [16]), wurde jedoch durch Angriff des Anions von 1,3-Propandiamin des KAPA-Reagenses die offenkettige Verbindung 17 gebildet, die in Form ihres N,N',N'',N'''-Tetraacetyl-Derivates 18 isoliert und charakterisiert wurde (Schema 6). Es wird ge-

1) Teilweise publiziert in [13].

Scheme 6

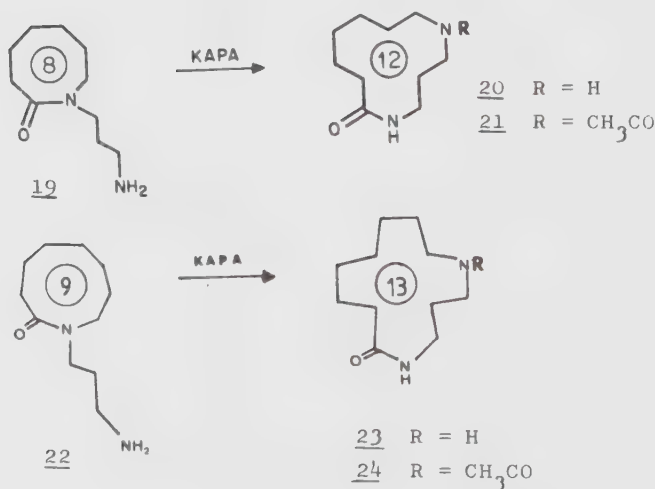


genwärtig jedoch versucht, durch Verwendung sterisch gehinderter, starker Basen die Bildung von derartigen Nebenprodukten auszuschalten.

Wurde hingegen die um eine CH_2 -Gruppe gegenüber 13 erweiterte Ringverbindung 19 mit dem KAPA-Reagens umgesetzt, so bildete sich in 96proz. Ausbeute 8-Aza-11-undecanlactam (20), welches auch durch sein N-Acetyl-Derivat 21 charakterisiert wurde (Schema 7).

Das 9-gliedrige Analogon 22 lieferte in 97proz. Ausbeute das 13-gliedrige Azalactam 23, charakterisiert als N-Acetyl-Derivat 24 (Schema 7).

Schema 7



Die in guter Ausbeute verlaufende Umamidierung des 8-gliedrigen Aminolactams 19 zum 12-gliedrigen 20 und das Scheitern der Umwandlung des 7-gliedrigen 13 zum

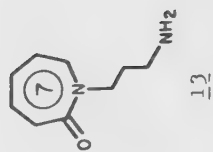
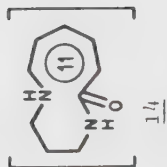
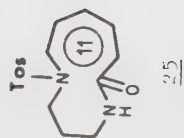
11-gliedrigen 14 unter den gleichen Reaktionsbedingungen legte den Schluss nahe, dass 14 instabil ist. Um auszuschliessen, dass das stark basische Reaktionsmedium für die Instabilität des aus 13 zu erwartenden Produktes 14 verantwortlich ist, wurde versucht, das N-Tosylderivat 25 auf einem anderen Weg [14] herzustellen.

In Form seines N-Tosylderivates 25 ist also das 11-gliedrige Azalactam 14 stabil. Bei der elektrolytischen Enttosylierung von 25 in methanolischer Tetramethylammoniumchlorid-Lösung (vgl. exper. Teil in [14]) ging aber das intermediär gebildete 14 unter Ringkontraktion in das 7-gliedrige 13 über (Schema 8).

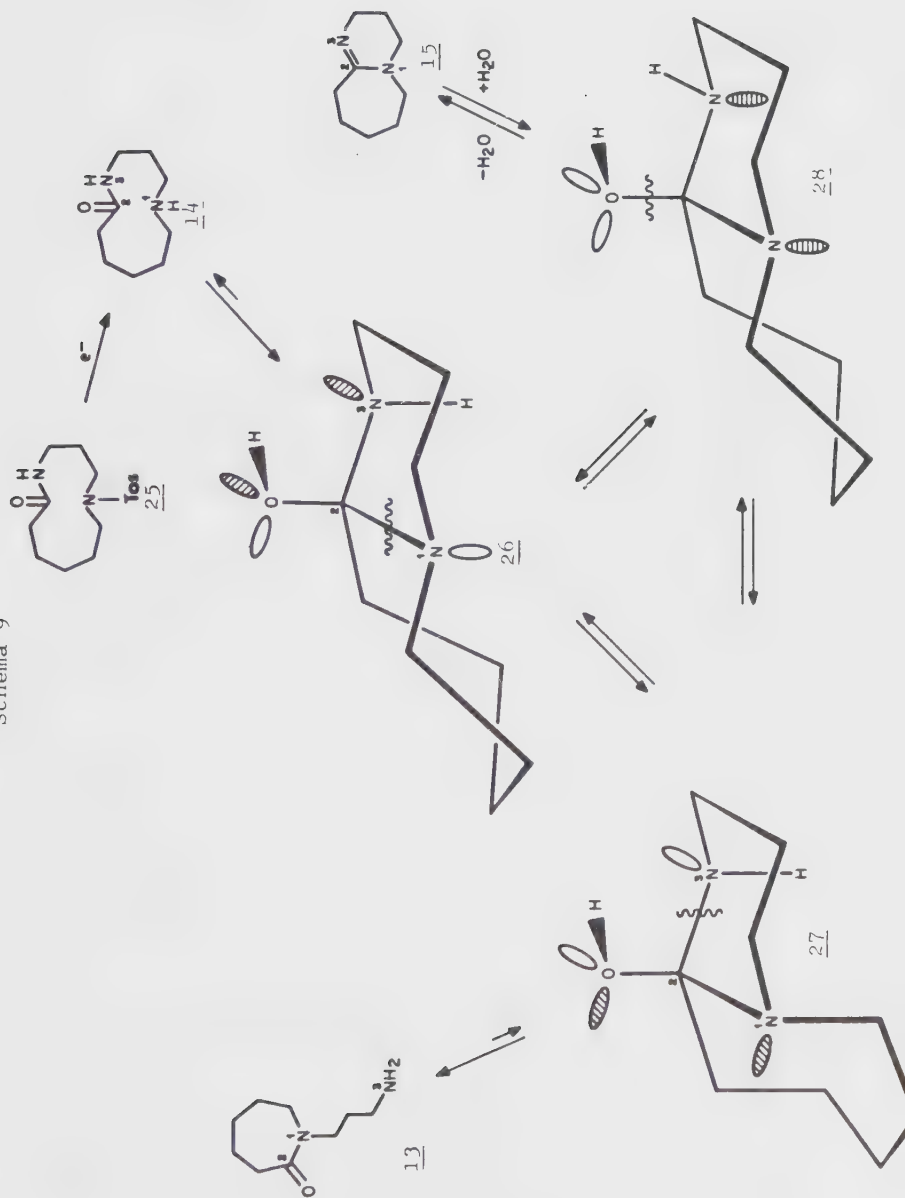
Die Elektrolyse der N-Tosyl-Verbindung 25 dürfte stereoelektronisch kontrolliert [9, 12] sein und gemäss Schema 9 ablaufen. Danach bildet sich zuerst das Azalactam 14, in welchem wegen der Ringgrösse das Aminostickstoffatom leicht die gegenüberliegende Lactam-Carbonylgruppe unter Bildung des Zwischenproduktes 26 angreifen kann. 26 könnte auch direkt aus 25 oder aus einer Zwischenstufe der Elektrolyse gebildet werden. Zwischen 14 und 26 besteht ein Gleichgewicht, welches praktisch vollständig auf der Seite von 26 liegt. Letzteres ist seinerseits mit mehreren Invertomeren im Gleichgewicht, z.B. mit 27 und 28. Die Spaltung der neu gebildeten N(1)-C(2)-Bindung von 26 wird durch die antiperiplanare Anordnung von zwei Orbitalen freier Elektronenpaare begünstigt (vgl. Schema 9). Im Invertomeren 27 ist aus dem gleichen Grund ausser der Spaltung von N(1)-C(2) auch diejenige von N(3)-C(2) begünstigt; letztere führt zu 13.

Die stereoelektronisch kontrollierte Spaltung des Invertomeren 28 führt unter Wasserabspaltung zu 15. Aufgrund der Bildung eines (elektrolytischen) Reduktionsproduktes von 15 ist anzunehmen, dass 15 bereits während der Enttosylierung entsteht; 13 ist jedoch das unter den Reaktionsbedingungen bevorzugte Produkt. Es sei erwähnt, dass 15 basenkatalysiert in 13 und 13 in Substanz langsam in

Scheme 8



Scheme 9



15 übergeht, im letzteren Fall über die in Schema 9 angegebenen Zwischenstufen.

Aus der Produktanalyse der normalen und mittleren Ringverbindungen der in diesem Teil behandelten Azalactame ergibt sich folgendes: Das 7-gliedrige 13 ist stabiler als das 11-gliedrige 14, hingegen sind die 8- und 9-gliedrigen Lactame instabiler als die entsprechenden 12- und 13-gliedrigen Verbindungen.

Synthesen (vgl. Schema 10)

Die für die Umamidierung benötigten Reaktanten 13, 16, 19, 22 wurden alle prinzipiell gleich hergestellt. Ausgehend von den Natriumsalzen der Lactame 29, 30, 31 wurden mit Acrylonitril die N-(2-Cyanoäthyl)- ω -alkanlactame 32, 33, 34 hergestellt. Die katalytische Hydrierung in H_2SO_4/C_2H_5OH mit H_2/Pt ergab die Amine 13, 19, 22, die durch deren N-Acetyl-Derivate 35, 36, 37 charakterisiert wurden. Cyanoäthylieung von 13 mit Acrylonitril ergab das Aminonitril 38 (N-Acetyl-Derivat: 39). Katalytische Hydrierung von 38 lieferte 16.

Von den Umamidierungsprodukten 20, 23 wurden die N-Acetyl-Derivate 21 bzw. 24 hergestellt (vgl. exper. Teil).

Die analytische Unterscheidung der Reaktanden der Umamidierungsreaktionen erfolgte durch DC. (vgl. Tabelle im exper. Teil), durch IR.-Spektren (N,N-disubstituierte bzw. N-monosubstituierte Amide) ²⁾, durch Massenspektren, die

2) N-Monosubstituierte Amide (früher sekundäre Amide) sind durch die folgenden infraroten Banden charakterisiert [24]:

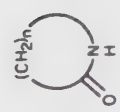
In Lösung	1700-1670 cm^{-1}	Amid I (C = O-Valenzschwingung)
in festem Zustand	1680-1630 cm^{-1}	

in Lösung	1550-1510 cm^{-1}	Amid II (meist N-H-Bendingschwingung)
in festem Zustand	1570-1515 cm^{-1}	

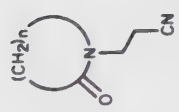
Amid I ist gewöhnlich intensiver als Amid II.

N,N-Disubstituierte Amide: 1670-1630 cm^{-1}

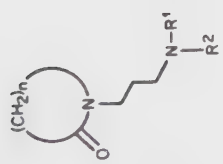
Schema 10



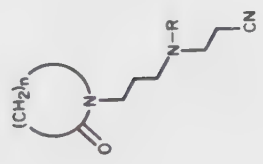
29 n = 5
30 n = 6
31 n = 7



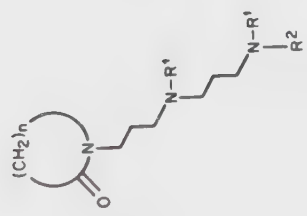
32 n = 5
33 n = 6
34 n = 7



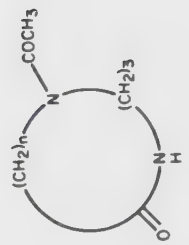
35 n = 5, R₁ = R₂ = H
36 n = 5, R₁ = R₂ = CH₃CO
37 n = 6, R₁ = R₂ = H
38 n = 6, R₁ = H, R₂ = CH₃CO
39 n = 7, R₁ = R₂ = H
40 n = 7, R₁ = R₂ = CH₃CO



38 n = 5, R = H
39 n = 5, R = CH₃CO



41 n = 5, R₁ = R₂ = H



42 n = 6
43 n = 7

charakteristische Unterschiede aufweisen, und durch das Verhalten gegenüber dem Fluram-Reagens [16, 18] (siehe III.A).

II.2. Ringerweiterungsreaktionen mit einer 1-Amido-2-amino-äthan-Einheit ³⁾.

Bei der Behandlung von N-(2-Aminoäthyl)- ϵ -caprolactam (40, M = 156) mit dem KAPA-Reagens (vgl. exper. Teil) wird nicht das erwartete 10-gliedrige Amid 41 gebildet, sondern Ausgangsmaterial isoliert. Zu einem ähnlichen Resultat führte die Reaktion unter Umamidierungsbedingungen am N-(3-Aminopropyl)- ϵ -caprolactam, wobei auch der erwartete 11-gliedrige Ring nicht gebildet wurde [14]. Zweifelsohne ist der Hauptgrund für das Ausbleiben der Umamidierungsreaktion die erhöhte Ringspannung im Produkt gegenüber dem Ausgangsmaterial [14]. Demgegenüber gelang es, die nächsthöheren Ringhomologen von 40, nämlich N-(2-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (42, M = 170) und N-(2-Aminoäthyl)-8-octanlactam (43, M = 184) in Gegenwart von KAPA umzulagern (Schema 11). Aus 42 wird das 11-gliedrige 44 (M = 170; Acetylderivat 45: M = 212) gebildet, wobei als Nebenprodukt 1,9-Diazabicyclo[6.3.0]undec-8-en (46, M = 152) [19] isoliert und Spuren des Ausgangsmaterials 42 nachgewiesen wurden. Eine Rückreaktion (44 $\rightarrow$ 42 unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde nicht beobachtet. Die Ueberführung von 43 in das 12-gliedrige 47 (M = 184, N-Acetylderivat 48: M = 226) lief ohne Nebenprodukte ab. Daraus kann geschlossen werden, dass bei diesen Systemen einerseits der 7-gliedrige gegenüber dem 10-gliedrigen Ring stabiler ist, und dass andererseits der 11-gliedrige Ring stabiler ist als der 8-gliedrige. Diese Feststellung steht nicht im Widerspruch zu den Untersuchungen an anderen Lactamsystemen [14].

3) Teilweise publiziert in [24].

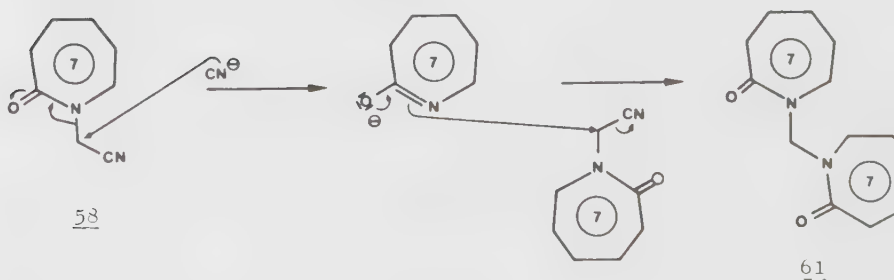
Synthesen

Ausgehend von den Lactamen 49, 50, 51, Schema 12, wurden mit Formaldehyd, Dimethylamin und Eisessig in Analogie zu [20] die Dimethylaminomethyl-Derivate 52, 53, 54 hergestellt und diese mit CH_3I quaternisiert, 55, 56, 57. Behandlung der Methiodide mit NaCN/DMF ergab ein Gemisch aus den Cyanomethyl-Derivaten 58, 59, 60⁴⁾ und den dicyclischen Verbindungen 61, 62, 63⁵⁾.

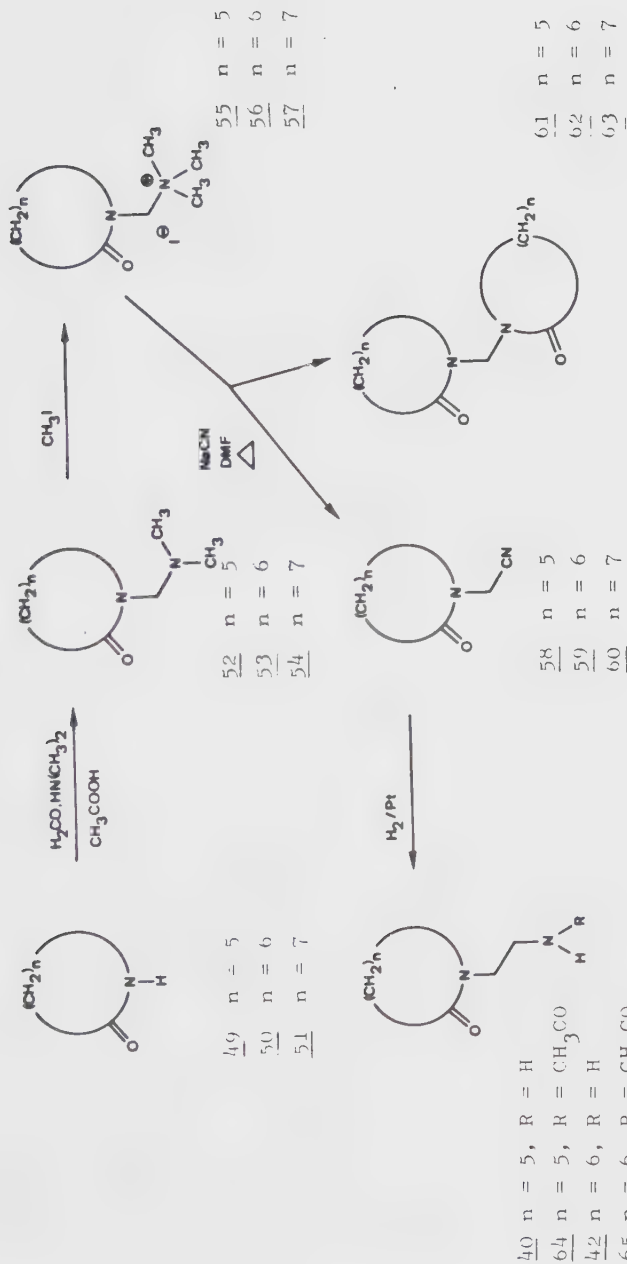
Wurde 55 mit einem Ionenaustauscher (Amberlite IRA 400, CN^- -Form) in DMF-Lösung behandelt [21], so resultierte ausschliesslich 58. Die katalytische Hydrierung der Nitrile ergab die 2-Aminoäthyl-Lactame 40, 42, 43, die wie üblich durch Acetylierung charakterisiert wurden (64, 65, 66).

4) Es ist bemerkenswert, dass die Cyanomethyl-Derivate 58, 59 und 60 in den IR.-Spektren (CHCl_3) keine Nitrilabsorption aufweisen [24].

5) Die Bildung der dicyclischen Derivate 61, 62 und 63 lässt sich in Analogie zu [22] formulieren; z.B. 61



Scheme 12



II.3. Indirekte Ringerweiterungsreaktionen

Die Umsetzung von 1,9-Diazabicyclo[6,4,0]dodec-8-en (67) (Schema 13) mit 2 N KOH führte zum Umamidierungsprodukt 20. Basierend auf diesen Befund untersuchten wir weitere bicyclische Amidine um festzustellen, ob die Ueberführung in Lactame allgemein gültig ist. Damit könnte der Weg über die Amidine, die aus den Aminolactam-Systemen hergestellt wurden, als indirekte Umamidierungsmethode aufgefasst werden.

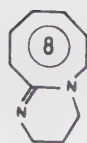
Bei der Behandlung von 1,10-Diazabicyclo[7,4,0]tridec-9-en (68) mit 2 N KOH wurde das erwartete 13-gliedrige Amid 23 gebildet [19]. Demgegenüber gelang es nicht von den 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (15) und von 15-Methiodid 69 ⁶⁾ unter den gleichen Bedingungen die entsprechenden 11-gliedrigen Amide 14 bzw. 71 zu bilden. Es entstanden ausschliesslich die 7-gliedrigen ϵ -Caprolactam-Derivate 13 bzw. 70.

Zu ähnlichen Beobachtungen führten die Reaktionen von 1,9-Diazabicyclo[6,3,0]undec-8-en (46) und 1,8-Diazabicyclo[5,3,0]dec-7-en (72) unter den gleichen Hydrolysebedingungen, wobei der erwartete 11-gliedrige Ring 44 gebildet wurde bzw. die entsprechende 10-gliedrige Ringverbindung 41 nicht gebildet wurde (Schema 14).

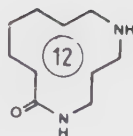
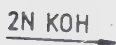
Aus diesen Ergebnissen geht folgendes hervor: Die aus Aminolactamen entstandenen bicyclischen Amidine führen unter alkalischen Hydrolysebedingungen zu den gleichen Azalactamen, die auch unter den direkten Umamidierungsbedingungen (vgl. II.1., II.2.) erhalten wurden. Die durch transanulare Wechselwirkung bedingte Instabilität der mittleren Ringverbindungen gegenüber Verbindungen mit normalen Ringen wird selbstverständlich auch über

6) (vgl. Schema 13) Aufgrund der vorliegenden Daten ist es nicht möglich 69a und 69b zu unterscheiden, obwohl letzteres das wahrscheinlichere Produkt ist.

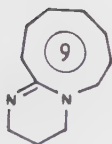
- 23 -
Schema 13



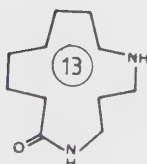
67



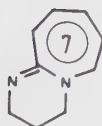
20



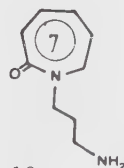
68



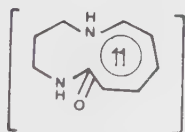
23



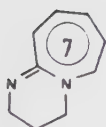
15



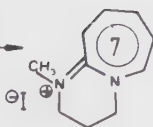
19



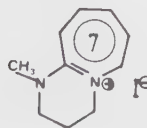
14



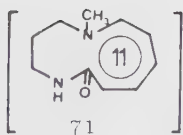
15



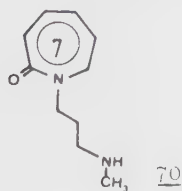
69a



69b



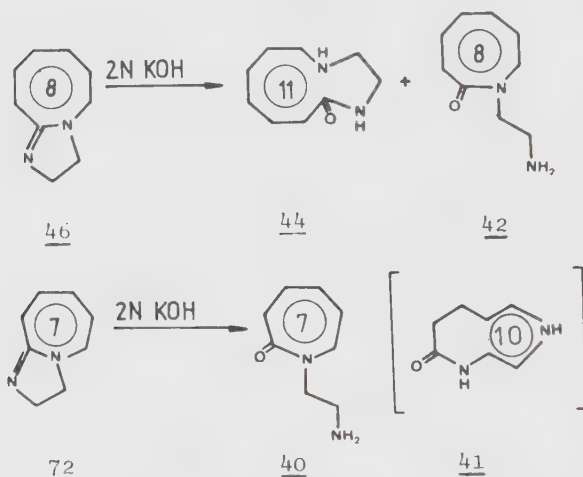
71



70

den Umweg der Amidine nicht aufgehoben. Durch die Umwandlungsreaktionen Amidin $\rightarrow$ Amid ist es möglich erstere, die teilweise als Nebenprodukte bei der normalen Umamidierung auftreten, zu letzteren, den Hauptprodukt (Aminolactame) zu überführen.

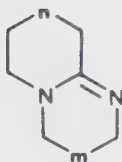
Schema 14



Synthesen (vgl. [17]), (Schema 15).

Die für die obigen Reaktionen benötigten Reaktanden 15, 46, 67, 72 wurden alle prinzipiell gleich hergestellt: Die Aminolactame 13, 19, 40, 42 wurden in Gegenwart von katalytischer Menge von p-Toluolsulfonsäure mit Xylol am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt, wobei 15, 67, 72 bzw. 46 entstanden. 15 bildet sich auch bei der Behandlung von 13 mit dem KAPA-Reagens.

Schema 15.



<u>15</u>	$n = (\text{CH}_2)_2, m = (\text{CH}_2)$
<u>67</u>	$n = (\text{CH}_2)_3, m = (\text{CH}_2)$
<u>72</u>	$n = (\text{CH}_2)_2, m = (\text{CH}_2)_0$
<u>46</u>	$n = (\text{CH}_2)_3, m = (\text{CH}_2)_0$

II.4. Umamidierungsreaktionen an offenkettigen Amino-sulfonamid-Systemen

Angeregt durch die oben beschriebenen Ringerweiterungsreaktionen wurden auch Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, dieses Umamidierungsreaktionsprinzip auf offenkettige Amino-sulfonamid- und Amino-sultam-Systemen anzuwenden. Aus diesem Grunde wurden folgende Versuche ausgeführt.

N-(3-Aminopropyl)-N-butyl-tosylsulfonamid (73) ergab unter den schon beschriebenen Umamidierungsbedingungen (KAPA-Reagens) nicht das erwartete Aminosulfonamid 74 (Schema 16), es wurde nur Ausgangsmaterial zurückisoliert.

Um die Gefahr der Entfernung eines Protons von der Methylgruppe des Tosylrestes zu vermeiden, wurde der letztere durch eine Benzosulfongruppe ersetzt. Die unter den gleichen Bedingungen am N-(3-Aminopropyl)-N-butyl-phenylsulfonamid (75) ausgeführte Reaktion lieferte zwei unerwartete Verbindungen: N-[(3-Butylamino)propyl]-anilin (76, Hauptprodukt) und N-(3-Aminopropyl)-anilin (77).

Obwohl der Mechanismus dieser interessanten Reaktion sowie das Schicksal der SO_2 -Gruppe ungeklärt sind, kann man ver-

muten, dass es sich im Falle der Verbindung 76 um eine Phenylübertragung vom N-Atom des Sulfonamidrestes zum anderen N-Atom des gleichen Moleküls unter Verlust der schwefelhaltigen Gruppe handelt, andererseits die Bildung von 77 durch Angriff des Anions von 1,3-Propandiamin des KAPA-Reagens auf 75 zu erklären ist (Schema 16).

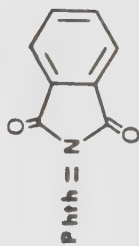
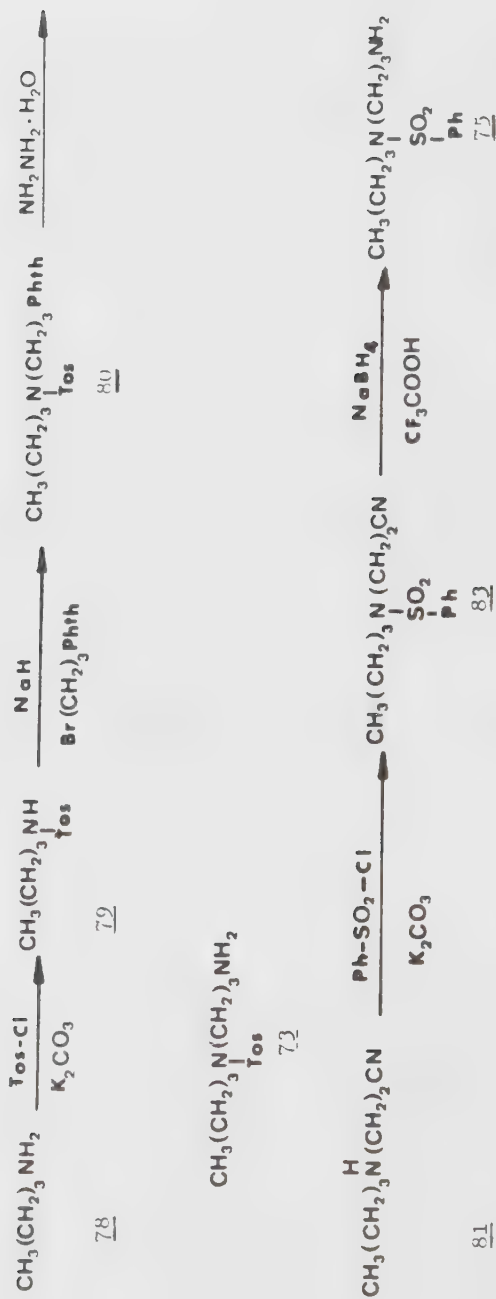
Beide Produkte wurden durch ihre Acetylderivate 84 bzw. 85 identifiziert.

Synthesen (Schema 17)

Die für die Umamidierungsreaktionen verwendeten Sulfonamide 73 und 74 wurden wie folgt synthetisiert: Butylamin (78) wurde mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Gegenwart von K_2CO_3 tosyliert. Das so hergestellte Sulfonamid 79 wurde in Analogie zu [29] mit N-(3-Bromopropyl)-phthalimid/NaH zu 80 alkyliert und letzteres wurde mit $N_2H_4 \cdot 2H_2O$ zu N-(3-Aminopropyl)-N-butyl-tosylsulfonamid (73) umgesetzt.

Die Synthese von 75 gelang ausgehend von 81 [19] über das Alkylierungsprodukt 83, gefolgt von Reduktion mit $NaBH_4/CF_3CO_2H$.

Scheme 17



III. EXPERIMENTELLER TEIL

A. Allgemeine Bemerkungen

Falls nicht anders angegeben gelten: Die Smp. wurden auf dem Mettler-FP2-Gerät bestimmt (die Smp. der Methiodiole 55, 56 und 57 lassen sich nicht eindeutig bestimmen (Zersetzung)). - IR.-Spektren in CHCl_3 . - NMR.-Spektren in CDCl_3 , bei 90 MHz, Angaben in δ (ppm); Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett. Die Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet. - Abdampfoperationen am Rotationsverdampfer (RV.). - Chromatographie an Kieselgel (Merck; 0,05 - 0,2 mm), präp. Dünnschichtchromatographie (DC.) an Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck) bzw. analytische DC. an Kieselgel HF₂₅₄ (Merck nach Stahl). Zur Sichtbarmachung der Flecken diente das Kaliumiodoplatinat-Reagens (Amine) bzw. Kaliumiodoplatinat-Reagens gefolgt von Ce(IV)-sulfat-Besprühung (Amide, Nitrile, Sulfonamide). Alle Verbindungen mit primären und sekundären Aminogruppen wurden mit dem Fluram-Reagens (Roche, 4-Phenylspiro[furan-2(3),1'-phthalan]-3,3-dion) [18] besprüht: Sekundäre Amine zeigen unter der 360-nm-Lampe eine Auslöschung, die primären Amine eine starke hellgrüne Fluoreszenz. - RF-Werte vgl. Tabelle. - Destillationen erfolgten im Kugelrohr (Luftbad). - Massenspektren (MS.) durch Direkteinlass (70 eV, 8 kV) auf CEC-21 110B bzw. Varian MAT 711 und 112S, Angabe der Signalschwerpunkte in m/z (rel. %). Falls nicht anders vermerkt, handelt es sich um farblose Öle.

Die Acetylierungen wurden wie folgt ausgeführt: Eine Probe der Substanz und 2 ml eines 1:1 Gemisches von Acetanhydrid/Pyridin wurden 20 Std. bei 20° stehengelassen, danach die Lösung so weit als möglich i.V. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit K_2CO_3 neutralisiert, die wässrige Lösung mit CHCl_3 extrahiert und der Extrakt i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde zur Analyse destilliert.

Abkürzungen:

br.	= breit
DBU	= 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	= Dimethylformamid
H.V.	= Hochvakuum
i.V.	= im Vakuum
KAPA	= Kalium-3-aminopropylamid in 1,3-Propandiamin
RV.	= Rotationsverdampfer
THF	= Tetrahydrofuran

B. Ringerweiterungsreaktionen mit einer 1-Amido-3-aminopropan-Einheit

Tabelle, Rf-Werte

Verbindungs-Nr.	Laufsystem a)	RF-Wert
<u>13</u>	I	0,68
<u>15</u>	I	0,25
<u>19</u>	II	0,40
<u>20</u>	II	0,80
<u>22</u>	II	0,39
<u>23</u>	II	0,59

a) I: SiO₂, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak
15:5:2

II: SiO₂, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak
9:1:1

B 1. N-(3-Aminopropyl)-ε-caprolactam (13). -

B 1.1. N-(2-Cyanoäthyl)-ε-caprolactam (32). Entsprechend [17] wurden zu einem Gemisch von 20,09 g ε-Caprolactam (29) 64 mg pulverisiertem KOH und 6 mg Hydrochinon innerhalb von 30 Min. tropfenweise 31,5 ml Acrylonitril bei 90° unter Rühren zugegeben. Nach 40 Min. wurde mit 2 N HCl neutralisiert, mit CH₃OH

versetzt, die Lösung so weit als möglich i.V. eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und die Lösung erschöpfend mit $CHCl_3$ angezogen. Nach dem Eindampfen ergab der Auszug 27 g 32, welches nach DC. noch ca. 10proz. 29 enthielt. Zur Analyse wurde eine Probe bei $130-140^\circ$, 0,001 Torr destilliert, farbloses Oel. - IR.: 2260 (CN), 1639 (N,N-disubst. Amid).

$C_9H_{14}N_2O$	Ber.	C 65,03	H 8,49	N 16,85%
(166,22)	Gef.	" 64,93	" 8,72	" 16,66%

B 1.2. N-(3-Aminopropyl)- ϵ -caprolactam (13). 8,37 g (50,4 mmol) des noch mit ϵ -Caprolactam verunreinigten 32 (vgl. B 1.1.) wurden in 400 ml C_2H_5OH und 5,36 g (52,5 mmol) konz. Schwefelsäure in Gegenwart von 920 mg PtO_2 (Heraeus) 6 Std. bei 3,75 atm H_2 und 20° in der Parr-Apparatur hydriert. Dann wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. von C_2H_5OH befreit, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor 24 Std. mit Aether 29 entfernt, die schwefelsaure Lösung mit 10 N KOH basisch gestellt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und der CH_2Cl_2 -Auszug abgedampft: 6,25 g 13. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert ($90-95^\circ$ /0,001 Torr). - IR.: 1630 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 170(M^{+} , 100), 153(16), 152(10), 140(45), 127(98), 114(30), 112(23), 98(40), 85(30), 84(24), 70(27), 69(20), 56(35).

Eine Probe 13 wurde gemäss A zu N-(3-(Acetamido)propyl)- ϵ -caprolactam (35) acetyliert und letzteres zur Analyse destilliert (130° /0,001 Torr). - IR.: 3360 (HN), 1663, 1628, 1515 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 212(M^{+} , 75), 184(10), 140(95), 127(40), 126(40), 112(40), 98(100), 84(35), 69(25).

$C_{11}H_{20}N_2O_2$	Ber.	C 62,23	H 9,49%
(212,29)	Gef.	" 61,95	" 9,50%

B 1.3. 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (15) aus 13. Zu einer klaren Lösung von 0,6 g 35proz. KH/Oel-Dispersion in 5 ml 1,3-Propandiamin [10] wurden 808 mg 13, welches bis zur Gewichtskonstanz mit Toluol gefriergetrocknet worden war, unter abs.

Argon bei 20° gegeben. Nach 1,5 Std. wurden ca. 15 ml Wasser hinzugefügt, die Lösung i.V. bei 70-100° soweit als möglich eingedampft, der ölige Rückstand in 20 ml 5 N KOH aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Abdampfen des Extraktes wurde der Rückstand mit CH₃OH/H₂O 19:1 versetzt, die Lösung mit Pentan extrahiert (Entfernen des Öeles) und die methanolische Lösung eingedampft. Der Rückstand (647 mg) ergab bei der Chromatographie (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH, 25proz. Ammoniak 15:5:2) 482 mg 13 und 147 mg 15, letzteres identisch mit DBU, welches nach [17] synthetisiert wurde. - IR.: 1612 (C = N, [27]). - MS.: 152(M⁺, 100), 151(92), 137(43), 123(52), 98(45), 96(60).

B 2. N-(7-Amino-4-azaheptyl)-ε-caprolactam (16). -

B 2.1. N-(6-Cyano-4-azahexyl)-ε-caprolactam (38). 4,59 g 13 und 36 ml Acrylonitril wurden zusammen 4 Std. bei 20° in der Dunkelheit stehen gelassen. Danach wurde i.V. abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 9:1) gereinigt: 5,8 g 38. Zur Analyse wurde eine Probe bei 130-140°/0,001 Torr destilliert. - IR.: 3290 (HN), 2255 (CN), 1628 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 223(M⁺, 40), 196(10), 183(50), 154(55), 141(30), 140(50), 127(100), 126(60), 114(40), 112(20), 110(20), 99(35), 98(40), 83(25), 70(50).

C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O	Ber.	C 64,54	H 9,47	N 18,81%
(223,34)	Gef.	" 64,76	" 9,17	" 18,81%

Eine Probe 38 wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 zu N-(4-acetyl-6-cyano-4-azahexyl)-ε-caprolactam acetyliert. - IR.: 2250 (CN), 1633 br. (N,N-disubst. Amid). - MS.: 265 (M⁺, 9), 222(15), 154(35), 140(75), 127(65), 126(60), 114(40), 112(60), 109(50), 98(100), 84(40), 70(40).

B 2.2. N-(7-Amino-4-azaheptyl)-ε-caprolactam (16). 4,19 g 38 wurden entsprechend B 1.2. hydriert: 3,51 g 16. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert (125°/0,001 Torr). - IR.: 3400 (br.) (HN), 1630 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 228(17), 227 (M⁺, 36), 210(10), 207(7), 183(37), 154(100), 140(32), 127

(26), 126(40), 114(32), 98(45), 87(29), 84(42).

B 2.3. 14-Acetylamino-7,11-diacetyl-7,11-diaza-14-tetradecan-[N-(3-acetylamino)propyl]amid (18) aus 16. 0,84 g frisch destilliertes 16 wurden analog B 1.3. umgesetzt und aufgearbeitet. Anstelle der Chromatographie wurden 380 mg Rückstand mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das Produkt 18 über Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1) filtriert und i.V. getrocknet. - IR.: 3450, 3330 (HN), 1660, 1630, 1520 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 469 (M^{+} , 3), 454(2), 451(2), 426(30), 408(3), 397(15), 384(6), 367(19), 355(13), 341(7), 312(23), 298(21), 285(15), 268(40), 256(30), 242(30), 228(7), 213(17), 199(20), 185(7), 171(14), 143(14), 117(13), 100(100), 70(17).

B 3. N-(3-Aminopropyl)-7-heptanlactam (19). -

B 3.1. N-(2-Cyanoäthyl)-7-heptanlactam (33). 6 g Natriumäthylat und 11,1 g 7-Heptanlactam (30, Fluka) in 250 ml abs. Toluol wurden tropfenweise mit 30 ml Acrylonitril so versetzt, dass die Temperatur der Lösung 30° nicht überstieg. Danach wurde mit 1 N H_2SO_4 neutralisiert, 250 ml Aether zugegeben, abdekantiert und mit Aether nachgewaschen, die wässrige Phase eingedampft, der Rückstand in $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ 1:19 gelöst, in einem Flüssig-Flüssig-Extraktor mit Hexan ausgezogen und der Hexanauszug i. HV. getrocknet: 13,1 g rohes 33, welches direkt weiterverarbeitet wurde.

B 3.2. N-(3-Aminopropyl)-7-heptanlactam (19). Entsprechend B 1.2. wurden 4,3 g rohes 33 hydriert und aufgearbeitet: 3,50 g 19. Zur Analyse wurde eine Probe destilliert ($107^\circ/0,001$ Torr). - IR.: 1620 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 184(M^{+} , 65), 154(85), 141(100), 128(50), 126(38), 113(49), 112(54), 99(40), 98(55), 84(44), 70(60).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	Ber.	C 65,18	H 10,94%
(184,28)	Gef.	" 64,98	" 10,70%

Eine Probe 19 ergab nach üblicher Acetylierung mit Acetanhydrid/

Pyridin und nachfolgender Destillation bei $170-180^{\circ}/0,001$ Torr N-[(3-Acetamido)propyl]-7-heptanlactam (36). - IR.: 3360 (HN), 1660, 1620, 1530 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 226 (M^{+} , 22), 198(31), 155(43), 154(100), 126(68), 100(42), 98(40), 83(34).

B 3.3. 8-Aza-11-undecanlactam (20) aus 19. 150 mg 19 wurden analog B 1.3. umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Chromatographie (Alox GF₂₅₄ (Merck nach Stahl), CHCl₃) fielen 142 mg (96%) 20 an. Zur Analyse wurde destilliert ($80-100^{\circ}/0,001$ Torr). - IR.: 3260 (HN), 1645, 1530 (Amid I und II). - MS.: 184 (M^{+} , 57), 155(20), 141(100), 127(30), 112(90), 99(55), 97(33), 84(75), 70(95).

C ₁₀ H ₂₀ N ₂ O	Ber.	C 65,18	H 10,94%
(184,28)	Gef.	" 64,98	" 11,05%

Eine Probe 20 wurde in das Hydrochlorid übergeführt und aus C₂H₅OH/Aether umkristallisiert, Smp. $179-180^{\circ}$.

Eine Probe 20 ergab nach üblicher Acetylierung und Umkristallisation aus Essigester/Aether farbloses kristallines 8-Acetyl-8-aza-11-undecanlactam (21) von Smp. $113-114,5^{\circ}$. - IR.: 3455, 3320(HN), 1660, 1630, 1510 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 227(2), 226(M^{+} , 1), 183(100), 166(7), 154(7), 141(8), 128(6), 126(5), 112(14), 100(9), 98(8), 84(13), 70(17).

B 4. N-(3-Aminopropyl)-8-octanlactam (22). -

B 4.1. 8-Octanlactam (31). Aus 15 g käuflichem Cyclooctanon wurden über das Oxim mit konz. Schwefelsäure nach Beckmann 14,9 g (89%) 31 hergestellt (vgl. [28]). Smp. $74-77^{\circ}$ (Aether).

B 4.2. N-(2-Cyanoäthyl)-8-octanlactam (34). 2 g 31 wurden mit einer äquimolaren Menge NaOC₂H₅ in C₂H₅OH behandelt und mit Acrylonitril entsprechend B 1.1. umgesetzt und aufgearbeitet. Die Chromatographie (Kieselgel, CHCl₃/CH₃OH 99:1) lieferte 2,75 g (100%) 34. Destillation bei $120-130^{\circ}/0,001$ Torr. -

IR.: 2255 (CN), 1631 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 194(M⁺, 27), 154(32), 83(100), 68(22), 55(52).

C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O	Ber.	C 68,00	H 9,34%
(194,28)	Gef.	" 67,95	" 9,31%

B 4.3. N-(3-Aminopropyl)-8-octanlactam (22). 1,208 g 34 wurden wie in B 1.2. zu 1,008 g (82%) 22 hydriert. - IR.: 3370 br. (HN), 1618 (N,N-disubst. Amid). - MS.: 198(M⁺, 60), 180(5), 168(55), 155(30), 142(30), 140(35), 126(100), 112(86), 98(25), 84(25), 70(50).

C ₁₁ H ₂₂ N ₂ O	Ber.	C 66,62	H 11,18%
(198,31)	Gef.	" 66,96	" 11,19%

Eine Probe 22 wurde üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Die anschliessende Destillation (160-170°/0,001 Torr) lieferte N-[3-(Acetamido)propyl]-8-octanlactam (27). - IR.: 3360 (HN), 1658, 1612, 1527 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 240 (M⁺, 9), 211(7), 197(5), 168(15), 154(10), 126(20), 112(13), 100(27), 70(28), 55(100).

C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₂	Ber.	C 64,97	H 10,06%
(240,35)	Gef.	" 64,73	" 9,94%

B 4.4. 9-Aza-12-dodecanlactam (23) aus 22. 840 mg frisch destilliertes 22 wurden mit 600 mg 35proz. KH/Oel-Suspension in 5 ml 1,3-Propandiamin 2 Std. bei 20° wie in B 1.3. umgesetzt und aufgearbeitet. Der kristalline Rückstand des CH₂Cl₂-Auszuges wurde unter Kühlung mit Pentan gewaschen: 820 mg (97%) 23. Das Produkt erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem unter [14] hergestellten 9-Aza-12-dodecanlactam.

Eine Probe 23 wurde in CH₃OH gelöst, mit verd. Salzsäure neutralisiert, abgedampft und der Rückstand 23 ·HCl, aus C₂H₅OH/Aceton/Aether umkristallisiert. Smp. 202-203°. Das wie üblich aus 23 bereitete 9-Acetyl-9-aza-12-dodecanlactam (24) wurde aus CH₃OH/Aceton umkristallisiert (Smp. 158-160°) und zur Analyse destilliert (160-180°/0,001 Torr). - IR.: 3440, 3320 (HN), 1667,

1630, 1510 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 241(1), 240(M⁺, 1), 225(0,7), 192(100), 180(4), 168(5), 154(6), 141(6), 126(8), 112(10), 98(8), 70(10), 56(9).

C ₁₃ H ₂₄ N ₂ O ₂	Ber.	C 64,97	H 10,06 %
(240,35)	Gef.	" 65,06	" 9,96%

C. Ringerweiterungsreaktionen mit einer 1-Amido-2-aminoäthan-Einheit.

C 1. N-(2-Aminoäthyl)-ε-caprolactam (40). -

C 1.1. N-(Dimethylaminomethyl)-ε-caprolactam (52). 10 g -Caprolactam, 8 ml 38proz. wässrige Formaldehydlösung, 10 ml 40proz. wässrige Dimethylaminlösung und 13,6 ml Eisessig wurden zusammen 48 Std. bei 20° gerührt. Danach wurde die Lösung mit K₂CO₃ neutralisiert und mit CHCl₃ extrahiert. Der Extrakt wurde i.V. abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie (Alox, Woelm N, CHCl₃) gereinigt: 8,9 g 52. - IR.: 2860, 2830, 2780 (CH₃-N), 1640 (N,N-disubst. Amid), 1450, 1380 (CH₃). - NMR. (60 MHz): 3,95 (s, N-CH₂-N), 3,6-3,2 (m, CH₂-NCO), 2,7-2,3 (m, CH₂-CON), 2,22 (s, 2CH₃-N), 1,9-1,4 (m, 3CH₂). - MS.: 170(M⁺, 7), 155 (6), 127(7), 126(14), 114(10), 98(21), 96(9), 58(100), 57(57).

C 1.2. N-(Trimethylammoniomethyl)-ε-caprolactam-iodid (55). 2,44 g 52 und 6 ml Methyliodid wurden 20 Std. bei 20° im Dunkeln stehengelassen. Es wurde vom Niederschlag dekantiert und dieser mit Aether gewaschen. Umkristallisation aus CH₃OH/Hexan lieferte 2,7 g 55, farblose Kristalle. - IR. (KBr): 2940, 2900, 2850 (CH₃), 1660 (N,N-disubst. Amid), 1400 (CH₂-N⁺), 1420, 1350 (CH₃). - NMR. (D₂O, 60 MHz): 5,15 (s, N-CH₂-N), 4,4-4,0 (m, CH₂-NCO), 3,59 (s, 3CH₃-N), 3,35-3,0 (m, CH₂-CON), 2,4-2,0 (m, CH₂). - MS.: Pyrolyse, vgl. [26].

C ₁₀ H ₂₁ N ₂ O	Ber.	C 38,58	H 6,79	N 8,99%
(311,29)	Gef.	" 38,64	" 7,02	" 9,11%

C 1.3. N-(Cyanomethyl)- ϵ -caprolactam (58). -

C 1.3.1. Durch Ionenaustauscher: 6 g 55 und 30 ml Amberlite IRA 400 (CN⁻-Form) [23] (in DMF) wurden in 100 ml DMF 5 Std. bei 65° gerührt. Danach wurde die Suspension filtriert, das Filtrat i.V. abgedampft und der Rückstand über Kieselgel (Aceton/Hexan 9:1) filtriert: 1,9 g DC.-einheitliches 58. - IR.: 1655 (N,N-disubst. Amid), 1485, 1445, keine CN-Absorption [24]. - NMR. (60 MHz): 4,35 (s, N-CH₂-CN), 3,65-3,3 (m, CH₂-NCO), 2,7-2,35 (m, CH₂-CON), 1,9-1,5 (m, CH₂). - MS.: 152(M⁺, 100), 95(38), 84(65), 69(40), 56(38), 55(62).

C 1.3.2. Durch NaCN-Behandlung: Eine Probe 55 wurde mit einer äquimolaren Menge NaCN in DMF 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann die Lösung eingedampft, der Rückstand in Wasser/CHCl₃ aufgenommen und die CHCl₃-Phase abgetrennt und eingedampft. Durch präp. Chromatographie an Kieselgel (Aceton/Hexan 9:1) wurden 58 (DC., MS.) und Bis(ϵ -caprolactam-N-yl)-methan (61) in ca. gleichem Verhältnis gewonnen. IR.: 1635, 1482, 1448, 1375. - MS.: 238(M⁺, 70), 210(100), 167(48), 127(51), 126(75), 98(53), 97(34). - NMR. des Reaktionsgemisches (58 + 61, 60 MHz): 5,03 (s, 61: N-CH₂-N), 4,38 (s, 58: N-CH₂-CN), 3,7-3,35 (m, CH₂-NCO), 2,8-2,3 (m, CH₂-CON), 1,95-1,4 (m, CH₂).

C 1.4. N-(2-Aminoäthyl)- ϵ -caprolactam (40). 2,1 g 29 wurden in 100 ml C₂H₅OH und 2,24 g konz. Schwefelsäure in Gegenwart von 250 mg PtO₂ (Heraeus) 6 Std. bei 3,75 atm H₂ und 20° in der Parr-Apparatur hydriert. Dann wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. von C₂H₅OH befreit, die schwefelsaure Lösung mit K₂CO₃ basisch gestellt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und der CH₂Cl₂-Auszug abgedampft: 1,65 g 40 (Smp. des Hydrochlorides 130-131° CH₃OH/Aether). - IR.: 3380 (HN), 1630 (N,N-disubst. Amid), 1490. - MS. des Hydrochlorides, thermisch labil) z.B.: 156 (M⁺, < 1), 138(M - H₂O, 5), 137(7), 127(31), 126(12), 114(43), 99(25), 98(35), 44(100), 30(81).

Eine Probe 40 wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin 1:1 zu N-(2-Acetamidoäthyl)- ϵ -caprolactam (64) acetyliert und letzte-

res zur Analyse destilliert ($140^{\circ}/0,001$ Torr). - IR.: 3340 (HN), 1665 , 1630 , 1530 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - NMR. (60 MHz): $6,7$ (br.s, HN), $3,7-3,2$ (m, $3\text{CH}_2\text{-N}$), $2,7-2,3$ (m, $\text{CH}_2\text{-CON}$), $1,96$ (s, $\text{CH}_3\text{-CON}$), $1,9-1,5$ (m, 3CH_2). - MS.: 198 (M^{+} , 4), 139 (100), 126 (76), 114 (21), 111 (13), 98 (77).

C 2. N-(2-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (42). -

C 2.1. N-(Dimethylaminomethyl)-7-heptanlactam (53). Aus 10 g 7-Heptanlactam, 7 ml 38proz. wässriger Formaldehydlösung, 9 ml 40proz. wässriger Dimethylaminlösung und $2,7$ ml Eisessig wurden entsprechend C 1.1. zu $9,8$ g 53 umgesetzt und gereinigt. - IR.: 2860 , 2830 , 2780 , 1630 , 1465 , 1380 . - NMR.: $3,92$ (s), $3,7-3,4$ (m), $2,65-2,4$ (m), $2,21$ (s), $2,0-1,35$ (m). - MS.: 184 (M^{+} , 7), 169 (4), 140 (13), 127 (42), 99 (57), 98 (35), 70 (44), 58 (100), 55 (96).

C 2.2. N-(Trimethylammoniomethyl)-7-heptanlactam-iodid (56). 5 g 53 wurden mit 6 ml Methyljodid methyliert und aus $\text{CH}_3\text{OH}/$ Hexan umkristallisiert, $5,7$ g 56. - IR.: 2920 , 2845 , 1655 , 1420 , 1390 . - NMR. ($\text{D}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOD}$): $4,85$ (br.s), $4,15-3,55$ (m), $3,16$ (s), $2,9-2,5$ (m), $2,1-1,2$ (m).

$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}$	Ber.	C 40,61	H 7,13	N 8,61%
(325,32)	Gef.	" 40,53	" 7,33	" 8,74%

C 2.3. N-(Cyanomethyl)-7-heptanlactam (59). Die Behandlung von $3,96$ g 56 mit $0,596$ g NaCN in 150 ml DMF lieferte gemäss Vorschrift C 1.3.2. $1,3$ g eines Gemisches aus 59 und Bis(7-heptanlactam-N-yl)-methan (62). Eine Probe wurde durch präp. Schichtchromatographie (Kieselgel, Essigester/Toluol 1:1) getrennt. 59: IR.: 1650 , 1460 , 1420 , keine CN-Absorption. - NMR.: $4,21$ (s), $3,75-3,35$ (t-artiges m), $2,65-2,3$ (t-artiges m), $2,0-1,25$ (m). - MS.: 166 (M^{+}). 62: IR.: 1625 (br.), 1460 , 1420 , 1380 . - NMR.: $5,03$ (s), $3,7-3,4$ (t-artiges m), $2,65-2,35$ (t-artiges m), $2-1,3$ (m). - MS.: 266 (M^{+} , 43), 238 (58), 209 (10), 195 (42), 181 (32), 140 (100),

112(85), 110(62), 98(49).

C 2.4. N-(2-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (42). Die katalytische Hydrierung von 1,27 g eines Gemisches von 59 und 62 (vgl. Versuch C 2.3.) in 1,47 g konz. Schwefelsäure und 90 ml C_2H_5OH ergab in Gegenwart von 250 mg PtO_2 entsprechend Versuch C 1.4. 610 mg 42 $\cdot HCl$. Letzteres wurde aus $CH_3OH/Aether$ umkristallisiert. Smp. 119-122°.

42 (als freie Base): 3480 br., 1620, 1470. - MS.: 171($[M+1]^+$, 1), 170(M^{+} , 1), 152(9), 141(49), 128(100), 113(27), 112(34), 99(24), 98(24).

Aus 42 wurde unter üblichen Reaktionsbedingungen N-(2-Acetamidoäthyl)-7-heptanlactam (65) bereitet. - IR.: 3460, 3340, 1660, 1620, 1525. - NMR.: 6,8 (br.s), 3,65-3,25 (m), 2,65-2,35 (m), 1,90 (2), 1,9-1,3 (m). - MS.: 212(M^{+} , 4), 153(88), 140(100), 128(25), 125(18), 112(100).

C 3. N-(2-Aminoäthyl)-8-octanlactam (43). -

C 3.1. N-(Dimethylaminomethyl)-8-octanlactam (54). Entsprechend Versuch C 1.1. wurden 10 g 8-Octanlactam, 6,52 ml 38proz. wässriger Formaldehydlösung, 16 ml 40proz. wässriger Dimethylaminlösung und 8,7 ml Eisessig zu 54 umgesetzt und gereinigt: 8,4 g. - IR.: 2870, 2830, 2780, 1627, 1470, 1460, 1385. - NMR.: 3,96 (s), 3,7-3,5 (m), 2,65-2,45 (m), 2,26 (s), 2,0-1,35 (m). - MS.: 198(M^{+} , 5), 183(4), 154(18), 142(5), 134(6), 126(8), 124(7), 58(100).

C 3.2. N-(Trimethylammoniomethyl)-8-octanlactam-iodid (57).

Aus 3 g 54 wurden mit 6 ml Methyljodid nach Umkristallisation aus $CH_3OH/Hexan$ 3,03 g 57 (farblose Nadeln) erhalten. - IR. (KBr): 2940, 2860, 1655, 1410, 1390, 1345. - NMR. (D_2O , 60 MHz): 5,08 (s), 4,6-4,1 (m), 3,61 (s), 3,4-3,0 (m), 2,55-1,6 (m).

$C_{12}H_{25}IN_2O$	Ber.	C 42,47	H 7,43	N 8,26%
(339,35)	Gef.	" 42,60	" 7,34	" 8,35%

C 3.3. N-(Cyanomethyl)-8-octanlactam (60). 2,86 g 57 und 0,413 g NaCN in 150 ml DMF wurden entsprechend Vorschrift C 1.3.2. behandelt und aufgearbeitet: 1,2 g Gemisch aus 60 und Bis(8-octanlactam-N-yl)-methan (63) (molares Verhältnis aufgrund von NMR.-Spektrum: 60/63 4:1). Trennung durch präp. Schichtchromatographie (Kieselgel, Essigester/Toluol 1:1).

60: IR.: 1645, 1460, 1425, keine CN-Absorption. - NMR.: 4,30 (s), 3,8-3,55 (t-artiges m), 2,7-2,45 (t-artiges m), 2,2-1,3 (m). - MS.: 180(M⁺, 5), 153(32), 140(33), 124(21), 112(15), 95(57), 84(100), 68(75), 56(76), 55(93).

63: IR.: 1625, 1455, 1420, 1380. - NMR.: 5,03 (s), 3,70-3,33 (t-artiges m), 2,70-2,33 (t-artiges m), 2,0-1,0 (m). - MS.: 294(M⁺, 1), 276(2), 266(2), 223(3), 180(4), 154(15), 153(12), 140(7), 86(64), 84(100), 69(31).

C 3.4. N-(2-Aminoäthyl)-8-octanlactam (43). 1,38 g des Substanzgemisches aus 60/63 (vgl. Versuch C 3.3.) wurden mit 1,75 g konz. Schwefelsäure und 150 ml C₂H₅OH in Gegenwart von 300 mg PtO₂ entsprechend Versuch C 1.4. hydriert. Die vom Alkohol befreite schwefelsaure Lösung wurde mit Aether zur Entfernung von 63 erschöpfend extrahiert. Danach wurde die schwefelsaure Lösung mit K₂CO₃ basisch gestellt, mit CHCl₃ extrahiert und der Extrakt eingedampft, 800 mg 43. Nach Zugabe von konz. Salzsäure wurde 43 · HCl erhalten, welches mehrfach aus CH₃OH/Aether umkristallisiert wurde, 840 mg; Smp. 135-137°.

43 (als freie Base): IR.: 3380, 2935, 1620, 1470. - MS.: 185 ([M+1]⁺, 3), 184(M⁺, 1), 155(26), 154(38), 143(100), 140(19), 126(83), 112(82).

Aus einer Probe 43 wurde wie üblich N-(2-Acetamidoäthyl)-8-octanlactam (66) bereitet. - IR.: 3330, 1660, 1618, 1525. - NMR.: 7,0 (br.s), 3,8-3,2 (m), 2,7-2,4 (m), 1,93 (s), 2,0-1,4 (m). - MS.: 226(M⁺, 10), 167(43), 154(100), 142(14), 126(35), 86(37), 84(56).

C 4. Umamidierungsreaktionen mit dem KAPA-Reagens.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Das sorgfältig getrocknete Amin wurde mit dem KAPA-Reagens (hergestellt aus 1 g 25proz. KH/01-Dispersion und 10 ml 1,3-Propan-diamin [10] unter Argon bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde Wasser hinzugefügt, die Lösung i.V. bei ca. 100° soweit wie möglich eingedampft, der ölige Rückstand in 5 N KOH aufgenommen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Abdampfen des Extraktes wurde der Rückstand mit CH₃OH/H₂O 19:1 aufgenommen, die Lösung mit Pentan extrahiert, die methanolische Lösung eingedampft und der Rückstand der letzteren chromatographiert.

C 4.1. N-(2-Aminoäthyl)-ε-caprolactam (40). 110 mg 40, 10 ml KAPA-Reagens. Nach 2 Std. Reaktionszeit wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial nachgewiesen (DC., Farbreaktion, Fluram-Test, IR.).

C 4.2. N-(2-Aminoäthyl)-7-heptanlactam (42). 110 mg 42, 10 ml KAPA-Reagens. Nach 1 Std. Reaktionszeit wurde aufgearbeitet und das Rohgemisch (83 mg) durch präp. Schichtchromatographie (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 93:7:10) gereinigt.

C 4.2.1. 8-Aza-10-decanlactam (44, schnellstwandernd), 60 mg, als mikrokristalliner Festkörper, IR.: 3450, 3360, 1660, 1510 (Amid I und II). - NMR.: 7,23 (br.s, HN), 3,65-3,25 (qa-artiges m, CH₂-NHCO), 3,25-2,95 (m, CH₂-N), 2,95-2,6 (m, CH₂-N), 2,4-2,05 (m, CH₂-CON), 2-1,25 (m, CH₂). - MS.: 170(M⁺, 16), 155(18), 141(7), 127(34), 112(49), 98(82), 84(61), 70(77), 57(87), 56(100). - Smp. des Hydrochlorides: 164,5-166° (CH₃OH/Aether).

Nach der üblichen Methode wurde aus 44 8-Acetyl-8-aza-10-decanlactam (45) bereitet. - IR.: 3460, 3330 (HN), 1658, 1630, 1520 (N,N-disubst. Amid; Amid I und Amid II). - MS.: 212(M⁺, 26), 197(4), 169(100), 154(14), 140(39), 128(35), 112(46), 98(40),

84(30), 70(38).

15 mg 44 wurde mit 5 ml KAPA-Reagens 2 Std. unter den Umamidierungsbedingungen behandelt. Nach der Aufarbeitung wurde im Reaktionsgemisch als Hauptkomponente 44 neben ca. 20% 46 festgestellt; 42 war nicht vorhanden (DC.-Nachweis; Kieselgel, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 9:1:1$).

C 4.2.2. 1,9-Diazabicyclo[6.3.0]undec-8-en (46, langsamst wandernd), ca. 10 mg mit 44 verunreinigter Lack. Ein aus 42 direkt hergestelltes 46 [19] erwies sich mit dem hier erhaltenen Präparat als identisch (DC., Farbreaktion mit Kaliumiodoplatinat, Fluram-Test sowie durch Vergleich der IR.- und Massenspektren des Gemisches und der reinen Komponenten).

C 4.3. N-(2-Aminoäthyl)-8-octanlactam (43). 200 mg 43 $\cdot \text{HCl}$, 10 ml KAPA-Reagens. Nach ca. 2 Min. Reaktionszeit erfolgte die Aufarbeitung und Filtration über Kieselgel (untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 93:7:10$). 165 mg 9-Aza-11-undecanlactam (47), farblose Kristalle. - IR.: 3400 br., 1655, 1520 (Amid I und II). - NMR.: 6,92 (br.s, HN), 3,5-3,2 (m, $\text{CH}_2\text{-NHCO}$), 2,9-2,55 (m, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,45-2,2 (m, $\text{CH}_2\text{-CON}$), 1,9-1,2 (m, 5CH_2). - MS.: 184(M^{+} , 2), 169(21), 155(4), 140(8), 126(36), 112(31), 98(70), 84(43), 70(62), 57(75), 56(100).

47 wurde durch seine N-Acetylverbindung 48 (9-Acetyl-9-aza-11-undecanlactam) charakterisiert. - IR.: 3460(HN), 1665, 1630, 1515 (N,N-disubst. Amid, Amid I und II). - MS.: 226(M^{+} , 18), 183(100), 154(30), 126(32), 98(30), 70(34), 57(50).

D. Indirekte Ringerweiterungsreaktionen

D 1. 8-Aza-11-undecanolactam (20). -

D 1.1. 1.9-Diazabicyclo[6,4,0]dodec 8-en (67). 500 mg 19 wurden in Gegenwart von 18 mg p-Toluolsulfonsäure mit 18 ml Xylol am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Nach etwa 20 Std. war die Reaktion beendet. Man engte i.V. ein, und das Rohgemisch, 450 mg, wurde durch DC. (Alox Act. II-III, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 19:1:2$) gereinigt.

D 1.2. 8-Aza-11-undecanolactam (20). 150 mg 67, 6 ml 2 N KOH und 6 ml CH_3OH wurden zusammen 40 Std. bei 20° stehengelassen. Danach wurde die Lösung mit 1 N HCl angesäuert und eingedampft. Den Rückstand nahm man in 2 N KOH auf und extrahierte mit CH_2Cl_2 . Der Extrakt wurde i.V. abgedampft und der Rückstand durch präp. DC. (Alox Act. II-III, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 19:1:2$) gereinigt. Das Produkt war identisch (DC. (Kieselgel, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak, } 9:1:1$), IR.) mit 8-Aza-11-undecanolactam (20), welches durch Umamidierung aus 19 hergestellt worden war.

D 2. N-(3-Aminopropyl)-ε-caprolactam (13). Aus 2 g 15, 6 ml 9 N KOH und 6 ml CH_3OH wurden entsprechend D 1.2. zu 2 g 13 umgesetzt. Das Produkt wurde durch DC. (Kieselgel, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz. Ammoniak } 9:1:1$) und IR. mit 13, hergestellt aus 32, vgl. Versuch B 1.2., identifiziert.

D 3. N-[3-(Methylamino)propyl]-ε-caprolactam (70). -

D 3.1. 15-Methiodid 69. 5,07 DBU (15), 10 ml Methyliodid und 20 ml Benzol wurden 20 Std. bei 20° im Dunkeln stehen gelassen. Es wurde vom Niederschlag abdekantiert und dieser mit Aether gewaschen und getrocknet: 8,72 g 69. IR. (KBr): 2950, 2850 (CH_3), 1630, 1535, 1329 (CH_3).

D 3.2. N-[3-(Methylamino)propyl]-ε-caprolactam (70). 8,72 g 69, 100 ml 9 N KOH wurden entsprechend D 1.2. zu 5,80 g 70 umgesetzt. - IR.: 1630, 1490. - NMR. (60 MHz): 3,15-3,55 (m), 2,70-2,35 (m), 2,00-1,35 (m). - MS.: 184(M⁺, 60), 154(5), 141(30), 126(31), 85(21), 76(35), 58(48), 44(100).

D 4. 8-Aza-10-decanlactam (44). -

D 4.1. 1,9-Diazabicyclo[0,3,0]undec-8-en (46). 88 mg 42, in Gegenwart von p-Toluol-sulfonsäure in 8 ml Xylol, wurden entsprechend D 1.1. zu 40 mg 46 umgesetzt und gereinigt, IR.: 2930, 2860, 1605 (Amidin) [27], 1450 (Amidin), 1300. - MS.: 152(M⁺, 99), 151(67), 123(100), 110(84).

D 4.2. 8-Aza-10-decanlactam (44). 20 mg 46 und 2 ml 2 N KOH wurden zusammen entsprechen D 1.2. zu 20 mg 44 umgesetzt. Das DC.-einheitliche Rohprodukt wurde durch DC. (Kieselgel, untere Phase von CHCl₃/CH₃OH/25proz. Ammoniak 9:1:1) und IR. mit dem aus 42 direkt hergestellten 44 identifiziert. Spuren von 42 sind mit dem Fluram-Test auf der DC.-Platte nachgewiesen.

D 5. N-(2-Aminoäthyl)-ε-caprolactam (40). -

D 5.1. 1,8-Diazabicyclo[5,3,0]dec-7-en (72). 50 mg 40, in Gegenwart von 3 mg p-Toluolsulfonsäure in 8 ml Xylol, wurden entsprechend D 1.1. zu 30 mg 70 umgesetzt und gereinigt. - IR.: 2930, 1603, 1440 (Amidin) [27], 1285. - MS.: 138(M⁺, 75), 137(100), 127(15), 114(17), 110(35), 96(37), 83(24), 82(20).

D 5.2. N-(2-Aminoäthyl)-ε-caprolactam (40). Aus 10 mg 72 und 3 ml 2 N KOH wurden zusammen entsprechend D 1.2. zu 40 umgesetzt. Ein aus 58 direkt hergestelltes 40 erwies sich mit dem hier erhaltenen Präparat als identisch (DC., Farbreaktion mit Kaliumiodoplatinat, Fluram-Test sowie durch Vergleich der IR.-Spektren).

E. Umamidierungsreaktionen an offenkettigen Amino-sulfonamid-Systemen.

E 1. N-(3-Aminopropyl)-N-butyl-tosylsulfonamid (73). -

E 1.1. Butyltosylamin (79). Zu einer Lösung von 113,4 g K_2CO_3 und 52,1 g Tosylchlorid in 200 ml Wasser wurden innerhalb 30 Min. bei 20° unter Vibromischung 10 g Butylamin in 20 ml Wasser getropft. Nach weiteren 2 Std. wurde die wässrige Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt zur Trockne gebracht. Das Rohprodukt 79 (29 g) wurde direkt weiterverarbeitet.

E 1.2. N-(3-phthalimido)-N-butyl-tolylsulfonamid (80). 5 g rohes Butyltosylamin 79 wurde mit 6,48 g N-(3-bromopropyl)-phthalimid in Gegenwart von NaH in DMF gemäss [29] alkyliert. Die Aufarbeitung erfolgte durch Neutralisation mit 1 N HCl. Anschliessend wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit CH_2Cl_2 extrahiert und chromatographiert (Kieselgel, $CHCl_3$): 7,3 g 80. - IR.: 1775, 1720, 1605 (Phthalimid, N,N-disubst. Amid), 1340, 1160, 1095 (Sulfonamid).

E 1.3. N-(3-Aminopropyl)-N-butyl-tolylsulfonamid (73). 6,54 g 80 wurden mit $N_2H_4 \cdot 2H_2O$ in C_2H_5OH gemäss [29] zu 3,75 g 73 (82,57%) umgesetzt. - IR.: 3380, 1610, 1340, 1160, 1095.

$C_{14}H_{24}N_2O_2S$	Ber.	C 59,12	H 8,50%
(284,42)	Gef.	" 59,33	" 8,39%

E 2. N-(3-Aminopropyl)-N'-butyl-phenylsulfonamid (75). -

E 2.1. N-(2-cyanoäthyl)-N-butyl-phenylsulfonamid (83). Zu einer Lösung von 1,97 g K_2CO_3 in 50 ml Wasser wurden innerhalb 30 Min. bei 20° unter Vibromischung 3 g von 81 getropft und gleichzeitig tropfenweise 3,35 ml Phenylsulfonylchlorid gegeben. Nach weiteren 45 Min. wurde die wässrige Lösung mit CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt zur Trockne gebracht. Das Rohprodukt 83 wurde durch Destillation i.H.V. gereinigt: 6 g.

IR.: 2260 (CN), 1350, 1165, 1095 (Sulfonamid).

$C_{13}H_{18}N_2O_2S$	Ber.	C 58,60	H 6,76%
(266,00)	Gef.	" 58,78	" 6,62%

E 2.2. N-(3-Aminopropyl)-N-butyl-phenylsulfonamid (75). Zu einer Suspension von 3,54 g $NaBH_4$ in 100 ml THF (über Alox filtriert) wurden unter Rühren innerhalb von 10 Min. bei 20° 7,2 ml CF_3CO_2H in 20 ml THF getropft. Anschliessend wurden 5,06 g 83 in 20 ml THF gegeben. Nach weiteren 4 Std. wurde Wasser bis zu pH 4 zugefügt und die wässrige Lösung mit überschüssigem K_2CO_3 versetzt. Dann wurde diese mit CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt zur Trockne gebracht. Dem Rohprodukt wurden 100 ml 3 N HCl gegeben, und dann wurde CH_3OH bis zur homogenen Lösung zugefügt. Diese methanolische Lösung wurde 30 Min. auf 65° erhitzt. Nach Verdampfen von CH_3OH i.V. wurde die Lösung mit K_2CO_3 wieder alkalisch gestellt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und der Extrakt eingedampft zu 4,9 g rohes 75. Dieses wurde bei 150-160°/0,001 Torr destilliert und zur Analyse gegeben. - IR.: 3380 (prim. Amin), 1340, 1160, 1095 (Sulfonamid). - MS.: 271($[M+1]^+$, 4), 226(2), 184(10), 170(9), 141(40), 129(55), 100(90), 86(80), 77(100).

$C_{13}H_{22}N_2O_2S$	Ber.	C 57,74	H 8,20%
(270,39)	Gef.	" 57,47	" 8,41%

E 3. Umamidierungsreaktionen mit dem KAPA-Reagens. -

E 3.1. Umsulfonamidierungsreaktion mit 73. Zu einer klaren Lösung von 3 g 22,7proz. KH/Oel-Dispersion in 25 ml 1,3-Pro-pandiamin [10] wurden 0,7 g 73, welches destilliert worden war (135-140°/0,001 Torr), unter abs. Argon bei 20° gegeben. Nach 2 Std. wurde die Lösung gemäss B 1.3. aufgearbeitet. Der Rückstand wurde durch DC. (Kieselgel, untere Phase von $CHCl_3/CH_3OH/25$ proz. Ammoniak 17:3:2) und IR. als Edukt 73 identifiziert.

E 3.2. Umsulfonamidierungsreaktion mit 75. 1,48 g destilliertes 75, 25 ml KAPA-Reagens (gemäss B 1.3.). Nach 30 Min. wurde aufgearbeitet und eine Fraktion des Rohgemisches durch präp. DC. (Kieselgel, untere Phase von $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{proz.}$ Ammoniak 19:1:10) gereinigt.

E 3.2.1 N-[(3-Butylamino)propyl]-anilin (76). 209 mg (schnellstwandernd), IR.: 3420, 3280, 1610, 1510, 1320, 1115. - MS.: 206 (M^{+} , 100), 169(27), 132(37), 120(23), 106(44), 86(24), 77(57), 70(47).

Nach der üblichen Methode wurde aus 76 die acetylierte Verbindung 84 bereitet. - IR.: 1640, 1600, 1500. - MS.: 290(M^{+} , 12), 247(90), 176(42), 132(76), 120(68), 112(100), 106(58), 100(48), 86(43).

E 3.2.2. N-(3-Aminopropyl)-anilin (77). 520 mg (langsamstwandernd), IR.: 3430, 1607, 1510, 1440, 1260, 1185. - MS.: 150 (M^{+} , 50), 133(30), 120(10), 106(100), 93(25), 77(25).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$	Ber.	C 71,96	H 9,39%
(150,23)	Gef.	" 71,99	" 9,14%

Eine Probe von 77 wurde wie üblich zu 85 acetyliert. - IR.: 3470, 3010, 1650, 1600, 1530, 1500, 1410, 1300. - MS.: 234 (M^{+} , 8), 191(63), 132(62), 120(54), 106(100).

IV. SCHLUSSBEMERKUNGEN

Umamidierungsreaktionen gehören zu Umfunktionalisierungsreaktionen. Sie finden Anwendungen bei der Synthese von grossen Ringen [30] oder auch bei der Synthese von Pharmaka [31].

Wir haben die Umamidierungsreaktion unter verschiedenen Aspekten studiert.

Zuerst wurde festgestellt, dass aus normalen Lactamen diese Reaktion zu einer Erweiterung des Ringes um vier oder drei Glieder führte, wobei die Ausgangsverbindung mindestens 8-gliedrig sein muss. Hier sei noch erwähnt, dass die Reaktion via 5- und 6-gliedrigen Zwischenprodukten günstiger ist als über 7-gliedrige [25]. Daraus lässt sich der folgende Schluss ziehen: In den untersuchten Aminolactam-Systemen ist einerseits der 7-gliedrige Ring stabiler als der 10- und 11-gliedrige und andererseits der 11- und 12-gliedrige stabiler als der 8- bzw. 9-gliedrige Ring.

Die Instabilität der mittleren Ringverbindungen gegenüber Verbindungen mit normalen Ringen wurde auch über den Umweg der Amide festgestellt.

Es ist anzunehmen, dass nach intensiven Studien unter anderen Reaktionsbedingungen und mit modifizierten Substraten es möglich sein wird, das Prinzip der Umamidierung zur Synthese stickstofffreier Ringverbindungen beliebiger Grösse zu verwenden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Untersuchungen von Ringerweiterungen haben wir Umamidierungsreaktionen an Aminolactam-Systemen studiert. Diese Reaktionen verlaufen basenkatalysiert über 5- oder 6-gliedrige Zwischenprodukte, je nach der Struktur des Ausgangsmaterials.

In dieser Hinsicht wurden die Aminolactame 13 (Schema 6), 19, 22 (Schema 7), 40, 42 und 43 (Schema 11) synthetisiert. In Gegenwart des KAPA-Reagenses (Kalium 3-Amino-propylamid in 1,3-Propandiamin) lagern 19, 22, 42 und 43 unter Ringerweiterung in guten bis sehr guten Ausbeuten zu 20, 23, 44 bzw. 47 um. 40 ist unter diesen Bedingungen stabil, und 13 liefert in kleiner Menge die bicyclische Verbindung 15; das Reaktionsgemisch besteht zur Hauptsache aus dem Ausgangsmaterial 13.

Verbindung vom Typ 15 werden häufig als Nebenprodukte auch bei den anderen oben angeführten Reaktionen gefunden. Es war deshalb wichtig nach Möglichkeiten zu suchen, diese Verbindungen auch in die Umamidierungsprodukte vom Typ 19 zu überführen. Dies ist unter wässrig-alkalischen Reaktionsbedingungen möglich. So entstehen aus den Amidinen 67, 68 (Schema 13) und 46 (Schema 14) dabei die Azalactame 20, 23 bzw. 44, während die Verbindungen 15 und 72 zu den Aminolactamen 13 bzw. 40 führen.

Ein wichtiger Faktor für die Produktverteilung stellt die Ringgrösse (normale, mittlere und grosse Ringe) dar. Die stereoelektronische Theorie von Deslongchamps über die Spaltung tetraedrischer Zwischenprodukte bei der Hydrolyse von Estern und Amiden lässt sich auch auf die Zwischenprodukte der Umamidierungsreaktionen anwenden.

Zusätzlich wurden die offenkettigen Sulfonamide 73 und 75

(Schema 16) synthetisiert. In Gegenwart von KAPA-Reagens ist 73 stabil, 75 hingegen liefert die unerwarteten Produkte 76 und 77. Der Mechanismus dieser Reaktion wurde noch nicht aufgeklärt.

IV. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E.J. Corey, D.J. Brunelle & K.C. Nicolaou, J. Amer. chem. Soc. 99, 7359 (1977).
- [2] Th. Wieland & H. Hornig, Liebigs Ann. Chem. 600, 12 (1956).
- [3] J.A. Davies, C.H. Hassall & I.H. Rogers, J. chem. Soc. C 1969, 1358.
- [4] G.I. Glover, R.B. Smith & H. Rapoport, J. Amer. chem. Soc. 87, 2003 (1965); G. Reinisch, Faserforschung & Textiltechnik 13, 43 (1962); M.M. Shemyakin, V.K. Antonov, A.M. Shkrob, Y.N. Sheinker & L.B. Senyavina, Tetrahedron Letters 1962, 701; C.J.M. Stirling, J. chem. Soc. 1958, 4531.
- [5] Р.Э. ВАЛТЕР, КОЛЬЧАТО-ЦЕПНАЯ ИЗОМЕРИИ В ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, РИГА «ЭИНАТНЕ», 1978.
- [6] S. Wolfe & S.K. Hasan, Canad. J. Chemistry 48, 3566 (1970).
- [7] V.K. Antonov, Ts.E. Agadzhanian, T.R. Telesnina, M.M. Shemyakin, G.G. Dvoryantseva & Y.N. Sheinker, Tetrahedron Letters 1964, 727.
- [8] A. Guggisberg, M.M. Badawi, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 57, 414 (1974).
- [9] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978).

- [10] C.A. Brown, Chem. Commun. 1975, 222.
- [11] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Angew. Chem. 89, 899 (1977).
- [12] P. Deslongchamps, Tetrahedron 31, 2463 (1975).
- [13] H.B. Kagan, Organische Stereochemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1977, S. 128.
- [14] A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1050 (1978).
- [15] U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg & M. Hesse, Helv. 1979 im Druck.
- [16] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1342 (1978).
- [17] H. Oediger, H.-J. Kabbe, F. Möller & K. Giter, chem. Ber. 99, 2012 (1966); H. Oediger, F. Möller & K. Eiter, Synthesis 1972, 591.
- [18] S. Udenfriend, S. Stein, P. Böhlen, W. Dairman, W. Leimgruber & M. Weigele, Science 178, 871 (1972).
- [19] A. Guggisberg, C. Heidelberger, E. Stephanou & M. Hesse, unveröffentlichte Resultate.
- [20] C.C. Bombardieri & A. Taurius, Canad. J. Chem. 33, 923 (1955); Chem. Abstr. 50, 3399 (1956); R.O. Atkinson, J. chem. Soc. 1954, 1329.
- [21] M. Gordon, M.L. De Pamphilis & C.E. Griffin, J. Org. Chemistry 28, 698 (1963).

- [22] H. Hellmann & G. Opitz, " α -Aminoalkylierungen", Verlag Chemie, Weinheim 1960, S. 223.
- [23] M. Gordon, J. Org. Chemistry 28, 698 (1963).
- [24] L.J. Bellamy, "Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution", Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1955, S. 209;
D.H. Williams & Ian Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1975, S. 65.
- [25] E. Stephanou, A. Guggisberg & M. Hesse, Helv. 1979 im Druck.
- [26] H.J. Veith & M. Hesse, Helv. 52, 2004 (1969).
- [27] G. Häfelinger, "General and theoretical aspects of amidines and imidic acid derivatives", in S. Patai "Chemistry of amidines and imidates", Wiley, London 1975, S. 50.
- [28] Autorenkollektiv, "Organikum", 6. Auflage, VEB Deutsch. Verlag der Wissenschaft, Berlin 1967.
- [29] A. Guggisberg, R.W. Gray & M. Hesse, Helv. 60, 112 (1977).
- [30] U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid, Angew. Chemie 90, 210 (1978).
- [31] R. Süess, Helv. 63, 1103 (1979).

Herr Dipl.Chem. Urs Kramer[†] hat mich beim Eintritt in die Universität Zürich freundschaftlich unterstützt. Dafür möchte ich ihm aufrichtig danken.

Ich danke Herrn Armin Guggisberg sehr herzlich für die vielfältige Unterstützung, die er mir angedeihen liess.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Chr. Heidelberger für seine Mitarbeit.

Ferner gilt mein Dank Frau Dr. Annalaura Lorenzi und Herrn N. Bild für Massenspektren, Herrn E. Vonbank für NMR.-Messungen sowie Herrn H. Frohofer und Frl. S. Müller für IR.-Spektren und Mikroanalysen.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Professor Dr. Hans E.-Stiftung danke ich für finanzielle Unterstützung.

Curriculum vitae

Am 20. Februar 1951 wurde ich, Euripides G. Stephanou, in Athen (Griechenland) geboren. Nach 6 Jahren Primarschule besuchte ich das Französische Lyceum von Athen, das ich 1969 mit dem "Apolytirion" abschloss. Im April 1970 bestand ich die Aufnahmeprüfung in Fribourg/Schweiz und im Oktober 1970 immatrikulierte ich mich an der Faculté des Sciences der Universität Neuchâtel. Im Dezember 1975 erhielt ich das Diplom als Chemie-Ingenieur mit den Hauptfächern Organische und Anorganische Chemie. Die Diplomarbeit in Organischer Chemie entstand unter der Leitung von Prof. Dr. A. Jacot-Guillarmod und diese in Anorganischer Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Klaus Bernauer. Im Sommersemester 1976 immatrikulierte ich mich an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich, wo ich unter der Leitung von Prof. Dr. H. Schmid die vorliegende Dissertation angefangen habe. Nach dem Tod von Prof. Dr. H. Schmid arbeitete ich unter der Leitung von Prof. Dr. M. Hesse weiter. Ich schloss die Dissertation im Sommer 1979 ab.

Während meiner Studienzeit besuchte ich Vorlesungen, Uebungen und Praktika bei Frau Dr. H. Stöckli-Evans und den Herren Professoren und Dozenten: Klaus Bernauer, J.M. Bourgeois, F. L'Eplattenier, R. Fernandez, K. Hostettmann, A. Jacot-Guillarmod, E. Jeannet, J.P. Krummenacher, B. Kubler, H.M. McNair, J.C. Noulis, J. Rossel, E. Salami, W. Sörensen, F. Stoeckli, R. Tabacchi, D. Vonderschmidt (Université Neuchâtel) und R. Buchecker, Karl Bernauer, A. Dreiding, C.H. Eugster, H. Heimgartner, M. Hesse, W.v. Philipsborn, P. Rüedi, H. Schmid, M. Viscontini, W.-D. Woggon (Universität Zürich).

